

Comportamiento de las defunciones hospitalarias, evaluación de su ocurrencia durante los fines de semana en una institución de salud de tercer nivel en la ciudad de México durante el periodo 2007-2011

Leora Velásquez-Pérez¹, Miguel Ángel Celis-López

RESUMEN

La mortalidad hospitalaria durante los fines de semana es un tema aún controversial, se relacionan aspectos de la atención médica en instituciones y factores propios a los que los individuos se exponen durante los fines de semana. *Material y métodos:* se realizó un estudio observacional, transversal y descriptivo. Se analizaron las defunciones ocurridas en un Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de la ciudad de México del 2007 al 2011. Se analizaron las causas de mortalidad, la frecuencia de presentación con respecto a los días de la semana, turnos de atención y servicios hospitalarios. Se obtuvieron frecuencias simples, medidas de tendencia central, y la Chi² para comparar proporciones. *Resultados:* la tasa de mortalidad fue baja 4 x 100 egresos. No hubo incremento en la mortalidad durante los fines de semana, la mayor mortalidad fue el lunes (17.7%). El mayor número de defunciones ocurrió durante la noche ($p=0.00006$).

Palabra clave: frecuencia, mortalidad, efecto fin de semana, institución de salud.

Behavior of hospital deaths and evaluation of their occurrence during the weekend in a health institution of third level in Mexico City, during 2007-2011

ABSTRACT

Hospital mortality during the weekends has been widely studied; however, it is still controversial. Aspects of medical care in health institutions and specific factors to which individuals are exposed during weekends have been considered as its origin. *Material and methods:* an observational, transversal and descriptive study was conducted. We analyzed all deaths occurred at National Institute of Neurology and Neurosurgery of Mexico City from 2007 to 2011, the frequency of occurrence with respect to t days of the week, various shifts of hospital care, and hospital services in which they occurred. Simple frequencies and measurements of central tendency were obtained; Chi² was used to compare the proportions. *Results:* the mortality rate was 4 per each 100 discharges. There was no increment in mortality rate during the weekends; mortality rate was bigger on Mondays (17.7%). The largest number of deaths occurred during the night shift ($p=0.00006$).

Key words: frequency, mortality, weekend effect, health institution.

En México y diversas partes del mundo, existen instituciones de salud que brindan diversos tipos de atención médica a la población, algunas instancias atienden padecimientos de baja complejidad y no necesariamente asisten todo el día ni todos los

días de la semana; sin embargo, existen instituciones de salud como los hospitales generales y de alta especialidad médica que atienden emergencias médicas las 24 hs del día los 365 días del año, además de que continúan proporcionando atención y cuidados médicos

a pacientes que se encuentran internados. Existen diversos estudios realizados en distintas partes del mundo donde se reporta el conocido "efecto del fin de semana", el que se caracteriza por incremento en la mortalidad de aquellos pacientes que ingresan a los hospitales durante los fines de semana en comparación con aquellos que ingresan durante la semana¹⁻⁷; no obstante, esta observación, varios estudios siguen obteniendo resultados contradictorios⁸⁻⁹.

En general en México no hay información clara sobre el efecto del fin de semana sobre la mortalidad hospitalaria y menos de las enfermedades neurológicas. Por otro lado, la mayoría de los estudios que se han realizado sobre todo en el extranjero, se han llevado a cabo; por lo general, en los servicios de urgencias¹⁰ o bien se encuentran con varios sesgos por el tipo de padecimientos que se incluyen, ya que se limitan a determinadas patologías o condiciones definidas de los pacientes que por el hecho de estar presentes y la gravedad de las mismas, implican por sí mismas un mayor riesgo de presentar efectos adversos o un desenlace fatal como la muerte¹¹⁻¹².

Se especula, que el efecto de la mortalidad del durante el fin de semana, no se relaciona con la atención o cuidados médicos que brindan las instituciones de salud o personal médico y paramédico que en ellas labora, sino más bien que es un efecto ocasionado por factores de riesgo a los que las personas se exponen durante los fines de semana, que condicionan el desarrollo de determinadas patologías o eventos, así es, la mayor exposición que se tiene durante éstos días; al cigarro, alcohol, una mayor actividad sexual y el consecuente desarrollo de la hemorragia subaracnoidea aneurismática no traumáticas que se ha observado desde varias décadas atrás¹³.

Existen otros estudios donde se reporta el efecto que pudieran presentar las patologías que se atienden los fines de semana con respecto de toda la semana (a lo que ellos llaman patologías electivas vs patologías de urgencias) en base a que consideran que la admisión de la patología electiva se otorga en el entendido de que existe un escenario y proceso planificado, menos susceptible al cambio como ocurre con las que se admiten durante los fines de semana¹⁴.

No obstante, en estudios realizados hasta el momento aún se siguen presentando controversias a este respecto, ya que si bien se comenta que el incremento de mortalidad puede deberse a que la plantilla de personal trabajador durante los fines de semana es menor, los servicios auxiliares, de diagnóstico y tratamiento en las instituciones de salud no están siempre disponibles sábados y domingos, por otro lado, no se cuenta con el apoyo de colegas médicos o paramédicos que pueden

asesorar o apoyar al personal que trabaja durante el fin de semana¹⁴⁻¹⁶.

Por lo que, con este estudio pretendemos realizar una revisión y análisis de la mortalidad en un instituto de tercer de nivel de atención donde las patologías que se atienden en el servicio de urgencias tanto entre semana como los fines de semana; por lo general, no varían, y por otro lado, analizar la mortalidad que se presenta no sólo en el servicio de urgencias sino en diferentes servicios de hospitalización de la institución durante toda la semana con respecto a la que se presenta los fines de semana, donde por ser una institución de salud de alta especialidad y enseñanza para la formación de médicos especialistas en las neurociencias, los fines de semana la relación de médicos adscritos disminuye y prácticamente la atención queda a cargo de médicos residentes en formación.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional transversal y descriptivo. Se obtuvo información de todas las defunciones ocurridas en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía de la ciudad de México durante el 2007 al 2011; para lo cual se revisaron todos los certificados de defunción y expedientes clínicos de pacientes que fallecieron durante el estudio. Las causas de defunción se codificaron de acuerdo con la Clasificación Internacional de Enfermedades 10a revisión (CIE-10)¹⁷.

Para el análisis de la información se obtuvieron frecuencias simples de las principales variables sociodemográficas; edad, sexo, estado civil, lugar de procedencia, escolaridad, medio de entrada de los pacientes y tipo de atención que requerían (primera vez o subsecuente), se analizaron las principales causas de defunción de pacientes de manera general y por sexo.

Se analizaron los días de la semana en que se presentaron las defunciones; así como, turnos de atención hospitalaria y servicio de hospitalización en que ocurrió la defunción.

Como una manera de indagar el horario en que predominan las defunciones, se procedió a comparar el turno de atención hospitalaria, considerando turno matutino de 7:01 a 15:00 hs turno vespertino de las

Recibido: 30 agosto 2013. Aceptado: 25 septiembre 2013.

¹Departamento de Epidemiología. ²Dirección Médica. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Manuel Velasco Suárez. México, D.F. Correspondencia: Leora Velásquez Pérez. Jefa del Departamento de Epidemiología. Departamento de Epidemiología. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía. Insurgentes Sur # 3877. Col. La Fama. 14269 México, D.F. E-mail: leoravelasquez@hotmail.com

15:01 a las 21:00 hs y turno nocturno de las 21:01 a las 7:00 hs.

Para comparar las proporciones de las defunciones entre diferentes turnos y servicios de hospitalización se obtuvo la χ^2 para proporciones considerando como estadísticamente significativo todo valor de $p \leq 0.05$.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio se detectaron 564 muertes, lo que corresponde a una tasa de mortalidad de 4 por cada 100 pacientes hospitalizados, de las cuales 299 (53%) correspondieron al sexo femenino y 265 (47%) al masculino.

El promedio de edad al momento del fallecimiento en general fue de 49.76 años con una desviación estándar (DE) ± 18.2 , cuando se estratifica por sexo, el promedio de edad de las mujeres es de 53 años y de los hombres 46 años.

Con respecto al lugar de procedencia de los pacientes que fallecieron encontramos que 229 (40.6 %) provenían del Distrito Federal, 172 (30.5 %) de provincia, 162 (28.7 %) del estado de México, y sólo uno (0.2 %) del extranjero.

Del total de la población 296 (52.4%) tenían una escolaridad de primaria o menos, 143 (25.35%) contaban con secundaria, 69 (12.2%) estudios de bachillerato o equivalente y 56 (9.9%) con estudios de licenciatura o posgrado.

En cuanto al estado civil de los pacientes al momento de su deceso, 335 (59.4%) se encontraban casados o viviendo con una pareja estable, 151 (26.8%) se habían divorciado o separado de su pareja, 151 (26.8%) se encontraban solteros y 54 (9.6%) eran viudos.

El medio de entrada a la institución para recibir atención médica, fue en 434 (77%) por el servicio de urgencias, 104 (18.4%) por consulta externa, 26 (4.6%) fueron referidos de alguna otra institución de salud.

Observamos también que, 429 (76.1%) de fallecidos eran pacientes que habían acudido por primera vez al Instituto y que 135 (23.9%) eran subsecuentes.

Al analizar el servicio de hospitalización donde fallecieron los pacientes se encontró que 337 (59.8%) ocurrieron en neurocirugía, 225 (39.9%) en neurología y 2 (0.4%) en psiquiatría.

Al analizar las causas básicas de defunción se halló que las primeras 5 causas fueron enfermedades cerebrovasculares (I60-I69) con 201 casos (35.6%), tumores malignos del ojo, del encéfalo y de otras partes del sistema nervioso central (C69-C72) con 187 (33.2%), en tercer sitio ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias (A00-B99) con 82 (14.5%), siguieron enfermedades del sistema nervioso (G00-G99) 68 (12.1%), y en quinto

lugar las malformaciones congénitas del sistema circulatorio (Q28) 14 (2.5%). El resto de los padecimientos o causas básicas de defunción (3.1%) en el cuadro 1.

Cuadro 1. Principales padecimientos de la población que falleció en el Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía durante 2007-2011.

	Padecimiento	CIE-10	n	%
1	Enfermedades cerebrovasculares.	I60-I69	201	35.3
2	Los tumores malignos del ojo, encéfalo y otras partes del sistema nervioso central. Tumores malignos de médula espinal, nervios craneales y de otras partes del sistema nervioso central. Tumores malignos de glándulas endócrinas y de estructuras afines	C69-C72 y C75	187	33.2
3	Enfermedades infecciosas y parasitarias.	A00-B99	82	14.5
4	Enfermedades del sistema nervioso.	G00-G99	68	12.1
5	Malformaciones congénitas del sistema circulatorio.	Q28	14	2.5
6	Enfermedades endócrinas, nutricionales y metabólicas.	E00-E90	3	0.5
7	Trastornos mentales y del comportamiento.	F00-F99	2	0.4
8	Enfermedades del sistema respiratorio.	J00-J99	2	0.4
9	Traumatismos, envenenamientos y algunas otras consecuencias de causa externa.	S00-T98	2	0.4
9	Enfermedades de la sangre y de órganos hematopoyéticos y ciertos trastornos que afectan el mecanismo de inmunidad.	D50-D89	1	0.2
10	Enfermedades del sistema digestivo.	K00-K93	1	0.2
11	Síntomas, signos y hallazgos clínicos y de laboratorio, no clasificados en otra parte.	R00-R99	1	0.2
Total			564	100

Al analizar las causas de defunción por sexo, se observó que en los hombres la principal causa de mortalidad fueron los tumores (33.2%) y en segundo lugar las enfermedades cerebrovasculares (26.8%), mientras que en las mujeres el comportamiento es a la inversa, predominan las enfermedades cerebrovasculares (43.5%) en comparación con las neoplasias (33.1%) (cuadro 2).

El promedio de días estancia de los 564 pacientes que fallecieron fue de $X = 26$ días con un rango que va de (1 a 945 días). Al analizar el promedio de días estancia para los padecimientos con mayor mortalidad, encontramos que, el promedio de días estancia para los pacientes con enfermedades cerebrovasculares (I60-I69) fue de 5.4 días, para aquellos que tuvieron enfermedades infecciosas y parasitarias (A00-B99) 4.2 días, para los que tenían algún tipo de neoplasia (C00-D48) 3 días y para aquellos con enfermedades del sistema nervioso (G00-G99) 2.3 días.

El día de la semana en que más defunciones se presentaron fue el lunes con 100 fallecimientos (17.7%), siguiéndole el jueves con 86 (15.2%) y en tercer lugar el domingo 81 (14.4%). La distribución completa de las defunciones por día de la semana se presenta en el cuadro 3.

Cuadro 2. Principales padecimientos por sexo de la población que falleció en el Instituto durante 2007-2011.

FEMENINO				
	Padecimiento	CIE-10	n	%
1	Enfermedades cerebrovasculares	I60-I69	130	43.5
2	Los tumores malignos del ojo, encéfalo y otras partes del sistema nervioso central. Tumores malignos de médula espinal, nervios craneales y de otras partes del sistema nervioso central. Tumores malignos de glándulas endócrinas y estructuras afines	C69-C72 y C75	99	33.1
3	Enfermedades del sistema nervioso	G00-G99	35	11.7
4	Ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias	A00-B99	24	8.0
5	Malformaciones congénitas del sistema circulatorio	Q28	5	1.7
6	Enfermedades endócrinas, nutricionales y metabólicas	E00-E90	2	0.7
7	Trastornos mentales y del comportamiento	F00-F99	2	0.7
8	Enfermedades del sistema digestivo.	K00-K93	1	0.3
9	Síntomas, signos y hallazgos clínicos y de laboratorio, no clasificados en otra parte	R00-R99	1	0.3
Total			299	100
MASCULINO				
	Padecimiento	CIE-10	n	%
1	Tumores malignos del ojo, encéfalo y de otras partes del sistema nervioso central. Tumores malignos de médula espinal, de nervios craneales y de otras partes del sistema nervioso central Tumores malignos de glándulas endócrinas y estructuras afines	C69-C72 y C75	88	33.2
2	Enfermedades cerebrovasculares	I60-I69	71	26.8
3	Ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias Enfermedades del sistema nervioso	A00-B99 G00-G99	58 33	21.9 12.5
4	Malformaciones congénitas del sistema circulatorio	Q28	9	3.4
5	Enfermedades del sistema respiratorio	J00-J99	2	0.8
6	Traumatismos, envenenamientos y algunas otras consecuencias de causas	S00-T98	2	0.8
7	Enfermedades de la sangre, órganos hematopoyéticos y ciertos trastornos que afectan el mecanismo de la inmunidad	D50-D89	1	0.4
8	Enfermedades endócrinas, nutricionales y metabólicas	E00-E90	1	0.4
Total			265	100

En relación al turno de atención hospitalaria en que acontecieron las defunciones, 235 (41.4%) se presentaron en el nocturno, 228 (40.4%) matutino y 101 (17.9%) vespertino (cuadro 3).

Al analizar el día de la semana de las defunciones con respecto a los diferentes turnos de atención hospitalaria, no se encontraron diferencias significativas, sin embargo, cuando se compara únicamente la mortalidad en relación a los tres turnos (40.4, 17.9. vs 41.6), se encontró una diferencia estadísticamente significativa con respecto al turno nocturno ($p=0.00006$) (cuadro 3).

Cuadro 3. Distribución y comparación de defunciones por día de la semana de ocurrencia y turno de atención hospitalaria en el Instituto durante 2007-2011.

Día de la semana	Turno						Todos los turnos		Comparación proporciones	
	Matutino		Vespertino		Nocturno		N	%	Chi ²	p
Domingo	32	14.0	15	14.9	34	14.5	81	14.4	0.04	0.979
Lunes	41	18.0	18	17.8	41	17.4	100	17.7	0.02	0.998
Martes	32	14.0	13	12.9	29	12.3	74	13.1	0.30	0.861
Miércoles	27	11.8	12	11.9	33	14.0	72	12.8	0.59	0.744
Jueves	32	14.0	18	17.8	36	15.3	86	15.2	0.78	0.677
Viernes	31	13.6	14	13.9	31	13.2	76	13.5	0.03	0.948
Sábado	33	14.5	11	10.9	31	13.2	75	13.3	0.78	0.675
Total	228	40.4*	101	17.9*	235	41.6*	564	100	19.29	0.00006

Con respecto al servicio de hospitalización y turno en que se presentó la defunción se encontró que el mayor número de defunciones se presentó durante el turno de la noche en los tres servicios neurocirugía, neurología y psiquiatría (41.8%, 40.9% y 100%) respectivamente ($p < 0.005$) (cuadro 4).

Cuadro 4. Distribución y comparación de las defunciones por servicio hospitalización y el turno de atención en donde se presentó la muerte en el Instituto durante 2007-2011.

Servicio de hospitalización	Turno de atención						Comparación proporciones	
	Matutino		Vespertino		Nocturno		Chi ²	p
Neurocirugía	140	41.5	56	16.6	141	41.8	21.91	0.00001
Neurología	88	39.1	45	20	92	40.9	14.94	0.00057
Psiquiatría					2	100	564.0	0.00000

* Comparación de proporciones entre los diferentes turnos en cada uno de los servicios.

DISCUSIÓN

Este estudio a diferencia de muchos otros^{14,18-19}, no se evalúa sólo la mortalidad del servicio de urgencias sino también la mortalidad de pacientes hospitalizados en diferentes servicios de atención de la institución (neurología, neurocirugía y psiquiatría). Es necesario aclarar, que en este Instituto a diferencia de muchos otros no se atienden pacientes accidentados o que hayan presentado algún traumatismo.

Por otra parte, el hecho de que el mayor porcentaje de muertes se haya presentado en mujeres concuerda con los datos reportados en otros estudios donde existe un predominio del sexo femenino²⁰, este hecho puede estar relacionado con que son las mujeres quienes más

enfermedades del sistema circulatorio presentaron (cerebrovasculares), lo que puede guardar relación con la severidad del padecimiento y con el repentino desenlace. El que las mujeres sean las más enfermedades presenten puede estar relacionado a cierta susceptibilidad genética^{21,22}, o bien, puede deberse a factores hormonales, ya que se sabe que se incrementan el riesgo de presentar enfermedades circulatorias en la etapa posmenopáusicas cuando expira la función de la hormona ovárica^{21,23,24}.

El mayor número de defunciones se presentó en el servicio de neurocirugía (60%), lo que está en relación, a que la mayoría de las muertes ocurrieron en pacientes con padecimientos que involucran un tratamiento neuroquirúrgico; como enfermedades cerebrovasculares y neoplasias, las cuales predominaron en este estudio.

El hecho de que el 77% de los ingresos haya sido por el servicio de urgencias, creemos que esta en correspondencia con el tipo de manifestaciones clínicas y severidad de los padecimientos que se atienden en una institución neuroquirúrgica de tercer nivel de atención, ya que, se atienden en su mayoría enfermedades cerebrovasculares, neoplasias, enfermedades infecciosas y parasitarias y enfermedades del sistema nervioso.

En este estudio no encontramos predominio de la mortalidad durante el fin de semana tal y como ocurrió en otros estudios realizados^{3,5}, más bien nuestros resultados concuerdan con los de Luyt, *et al*, y los de Mohamed^{8,14}.

El día de la semana en que se encontró un mayor predominio de la mortalidad fue el lunes; sin embargo, no fue estadísticamente significativo con respecto a otros días de la semana, una explicación clara al respecto no existe, podríamos especular que quizá por estar asociado a que durante el fin de semana pudo haber descuido en la atención del paciente y que por ello los fallecimientos se vieron reflejados los lunes. Sin embargo, creemos que puede guardar relación con el hecho de que la mayoría de las enfermedades cerebrovasculares (fueron las que predominaron) se presentan con mayor frecuencia los fines de semana, ya que se considera que es cuando se tienen los mayores excesos y el desenlace en la mortalidad se presenta al inicio de la semana^{13,25}.

La mayor mortalidad durante el turno nocturno, puede relacionarse con la baja de recursos humanos, o menor posibilidad de estudios diagnósticos, o que la mayoría de los procedimientos quirúrgicos se realizan durante la tarde y los efectos más graves o complicaciones se presentan después de los procesos quirúrgicos y por ello ocurren durante la noche^{18,26}.

Consideramos que la mortalidad en general es baja, y aún considerando el tipo de padecimientos e

implicaciones quirúrgicas a las que son sometidos los pacientes por la severidad de los padecimientos. No obstante, es necesario realizar estudios que orienten y permitan tomar medidas para reducir la mortalidad hospitalaria, un primer paso, es determinar el día de la semana en que se presenta la mayor mortalidad hospitalaria y observar si esto puede relacionar con el tipo de atención médica que se brinda durante esos días la cual varía con respecto al del resto de la semana, como ocurre en la mayoría de las instituciones de salud pública.

REFERENCIAS

1. Becker DJ. Quality of care and mortality. Do hospitals provide lower quality care on weekend? *Health Res Trust* 2007; 42(4): 1589-612.
2. Saposnik G, Baibergenova A, Bayer N, Hachinski V. Weekends: a dangerous time for having a stroke. *Stroke* 2007;38(4):1211-5.
3. Freemantle N, Richardson M, Wood J, Ray D, Khosla S, Shahian D, *et al*. Weekend hospitalization and additional risk of the death: an analysis of in patient data. *J R Soc Med* 2012; 105(2): 74-84.
4. Becker DJ. Weekend hospitalization and mortality: a critical review. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2008;8(1): 23-6.
5. O'Brien EC, Rose KM, Shahar E, Rosamond WD. Stroke mortality, clinical presentation and day of arrival: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Stroke Res Treat* 2011;383012.
6. Reeves MJ, Smith E, Fonarow G, Hernández A, Pan W, Schwamm LH. Off-hour admission with ischemic stroke outcome in Taiwan: a nationwide population-based study. *Stroke* 2009; 40(2): 569-76.
7. Aylin P, Yunus A, Bottle A, Majeed A, Bell D. Weekend mortality for emergency admissions. A large, multicenter study. *Qual Saf Health Care* 2010; 19(3): 213-17.
8. Luyt CE, Combes A, Aegerter P, Guidet B, Trouillet JL, Gibert C, *et al*. Mortality among patients admitted to intensive care units during weekend day shifts compared with "off" hours. *Crit Care Med* 2007; 35(1): 3-11.
9. Cram P, Hillis SL, Barnett M, Rosenthal GE. Effects of weekend admission and hospital teaching status on in hospital mortality. *Am J Med* 2004;117(3):151-7.
10. Schmulewitz L, Proudfoot A, Bell D. The impact of weekend on outcome for emergency patients. *Clin Med* 2005; 5(6): 621-5.
11. Barnett M, kaboli P, Sirio C, Rosenthal G. Day of the week of intensive care admission and patient outcomes. *Med Care* 2002; 40(6):530-9.
12. Kostis WJ, Demissie K, Marcella SW, Shao YH, Wilson AC, Moreyra AE. Weekend versus weekday admission and mortality from myocardial infarction. *N Engl J Med* 2007;356(11):1099-109.
13. Hillbom M, Kaste M. Does alcohol intoxication precipitate aneurysmal subarachnoid hemorrhage? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981;44(6):523-6.
14. Mohamed MA, Siduhu KS, Rudge G, Stevens AJ. Weekend admission to hospital has a higher risk of death in the elective setting than in the emergency setting: a retrospective database study of National Health Service Hospitals in England. *BMC Health Serv Res* 2012;2:(12):87.
15. Albright KC, Raman R, Ernstrom K, Hallevi H, Martin-Schild S, Meyer BC, *et al*. Can comprehensive stroke centers erase the weekend effect?. *Cerebrovasc Dis* 2009; 27(2): 107-13.
16. Janszky I, Ahnve S, Ljung R. Weekend versus weekday

- admission and stroke outcome in Sweden from 1968 to 2005. *Stroke* 2007; 38(9):e94.
17. Organización Panamericana de la Salud. International Statistical classification of diseases and related health problems, 10th revision. Ginebra, OMS, 1992.
 18. Morales IJ, Peters SG, Afessa B. Hospital mortality rate and length of stay in patients admitted at night to the intensive care unit. *Crit Care Med* 2003; 31(3):858-63.
 19. Seferian EG, Afessa B, Gajic O, Keegan MT, Hubmayr RD. Epidemiology and translational research in intensive care, Mayo. *Crit Care Med* 2008; 36(10): 2779-86.
 20. Ivankoviæ M, Drobac M, Gverovic-Antunica A, Demarin V. The incidence of stroke at Department of Neurology, Dubrovnik General Hospital in 2008. *Acta Clin Croat* 2011;50(4):509-12.
 21. Mercurio G, Deidda M, Piras A, Dessalvi CC, Maffei S, Rosano GM. Gender determinants of cardiovascular risk factors and diseases. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2010;11(3):207-20.
 22. Huang Y, Ballinger DG, Stokowski R, Beiharz E, Robinson JG, Liu S, et al. Exploring the interaction between SNP genotype and postmenopausal hormone therapy effects on stroke risk. *Genome Med* 2012;4(3):57-9.
 23. Davey DA. Update: estrogen and estrogen plus progestin therapy in the care of women at and after the menopause. *Womens Health (Lond Engl)* 2012; 8(2): 169-89.
 24. Mandic M, Ranci. Risk factors for stroke. *Med Pregl* 2012; 64(11-12):600-5.
 25. Hart CL, Smith GD, Gruer L, Watt GCM. The combined effect of smoking tobacco and drinking alcohol on cause-specific mortality: a 30 year cohort study. *BMC Public Health* 2010; 10: 789-99.
 26. Cavalazi R, Marik OE, Hirani A, Pachinburavan M, Vasu TS, Leiby BE. Association between time of admission to the ICU and mortality: a systematic review and metaanalysis. *Chest* 2010; 138(1): 68-75.